

Comparison of Phenylephrine and Ephedrine in treatment of Hypotension During Spinal Anesthesia For Caesarean Section

Kazem KazemNezhad, MD
Amin HassanZad, MS
Mahrokh Sadat Madah, MD

ABSTRACT

Introduction: Spinal hypotension (SH) is a common side effect of spinal anesthesia and may also occur after the surgical procedure.

Aim: To determine the comparison of the effect of Phenylephrine and ephedrine in the treatment of hypotension caused by nerve block in the spinal anesthesia in patient undergoing cesarean section in Gorgan's educational and medical center Dezyany in 2012.

Materials and methods: In double-blind, clinical trial, 104 patients were undergoing cesarean section were randomized into two groups: group P (100µg phenylephrine) and group E (6µg ephedrine). We compared the hemodynamic parameters (blood pressure, heart rate) and the incidences of hypotension between the two groups.

Results: There was no statistically significant difference has been found in treatment of systolic hypotension after delivery between the two groups ($p < 0.05$), but the drug ephedrine was more effective in the treatment of systolic hypotension. There was no statistically significant difference in the treatment of diastolic hypotension after delivery ($p > 0.05$), but the drug phenylephrine was more effective. There was no statistically significant difference has been found in the treatment of mean arterial pressure hypotension after delivery ($p < 0.05$) but the drug ephedrine has been more effective.

Discussion and conclusions: Intravenous dose of phenylephrine and ephedrine are effective in preventing hypotension in pregnant women undergoing cesarean section with spinal anesthesia.

Keywords: Hypotension, phenylephrine, ephedrine, spinal anesthesia.

مقایسه اثر فنیل افرین و افرین در درمان افت فشار خون ناشی از بلوک عصبی به روش داخل نخاعی در بیماران تحت عمل جراحی سزارین

دکتر کاظم کاظم‌نژاد

استادیار بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

امین حسن‌زاد

دانشجوی رشته بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

دکتر ماهرخ السادات مداح

متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

سیدعلی موسوی مهاجر^۱

دانشجوی رشته بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

^۱. نویسنده مسوول / mousavis69@yahoo.com

مقدمه: بی‌حسی نخاعی یکی از روش‌های بیهوشی ناحیه‌ای است که از عوارض شایع این روش افت فشار خون را می‌توان نام برد. در حدود یک سوم بیمارانی که بی‌حسی داخل نخاعی می‌گیرند دچار این عارضه می‌شوند. داروی فنیل افرین و افرین در پیشگیری و درمان افت فشار خون ناشی از بیهوشی نخاعی کاربرد عمده‌ای دارند. هدف این مطالعه مقایسه اثر فنیل افرین و افرین در درمان افت فشار خون ناشی از بلوک عصبی به روش نخاعی در بیماران تحت عمل جراحی سزارین است. این مطالعه در مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان در سال ۱۳۹۰ انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور در اتاق عمل بیمارستان دزیانی گرگان در سال ۱۳۹۰ انجام گرفت. در این مطالعه ۱۰۴ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند که به دو گروه ۵۲ نفری تقسیم شدند. بعد از مشاهده افت فشار خون در این بیماران به گروه اول ۱۰۰ میکروگرم داروی فنیل افرین و به گروه دوم ۶ میلی‌گرم داروی افرین تزریق شد. برای توصیف داده‌ها از طریق جداول، نمودارها و شاخص‌های عددی و تحلیل داده‌ها در مقایسه با میزان افت فشار خون در گروه از کای دو و در مقایسه فشار خون تست تی و برای مقایسه همزمان در دو گروه از لجستیک رگرسیون بهره گرفته شد و مقادیر p کمتر از ۰/۵۰ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: در درمان افت فشار سیستولیک بعد از زایمان بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p < 0/05$) اما داروی افرین در درمان افت فشار خون سیستولیک مؤثرتر بود. در درمان افت فشار خون دیاستولیک بعد از زایمان از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p < 0/05$) اما داروی افرین مؤثرتر بود. در درمان افت فشار متوسط شریانی در بعد از زایمان از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p < 0/05$) اما داروی افرین مؤثرتر بود.

بحث و نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج مطالعه و مقایسه آن با سایر مطالعات، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که به علت این که کاهش فشار خون چندفاکتوری است درمان نیز باید ترکیبی از چند روش باشد که در آن مایع درمانی و استفاده از داروی تنگ کننده عروقی مد نظر باشد و اینکه چه موقع و با چه روشی باید از داروها استفاده کرد، همیشه مورد بحث بوده است. استفاده از داروی تنگ کننده عروق افرین مناسب‌ترین دارو در زنان حامله و کسانی است که دچار افت فشار خون در اثر دو عامل تضعیف قلبی و اتساع عروقی هستند اما در مواردی که افت فشار خون در اثر اتساع عروقی بوده و تحریک سمپاتیک خطرناک است (پرکاری تیروئید، بیماران ایسکمیک قلبی و موارد از این قبیل) فنیل افرین مقبولیت بیشتری دارد.

کلواژگان: افت فشار، فنیل افرین، افرین، بی‌حسی ناحیه‌ای.

مقدمه

بی‌حسی نخاعی یکی از روش‌های بیهوشی ناحیه‌ای است که اولین بار در سال ۱۸۹۸ توسط آگوست - بیر^۲ مورد استفاده قرار گرفت. اگرچه بی‌حسی نخاعی یک بی‌حسی مؤثر در بیشتر اعمال جراحی فراهم می‌آورد اما یکی از عوارض شایع این روش افت فشار خون است. افت فشار خون (کاهش به میزان ۲۰٪ در فشار خون پایه، فشار خون سیستولیک کمتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه،

کاهش ۳۰ میلی‌متر جیوه در فشار خون سیستولیک) در میان حدود یک سوم بیمارانی که بی‌حسی داخل نخاعی می‌گیرند رخ می‌دهد (۱). افت فشار خون در اثر بلوک سیستم عصب سمپاتیک به دلایل زیر روی می‌دهد: ۱- کاهش برگشت وریدی به سمت قلب و کاهش برون‌ده قلبی، ۲- کاهش مقاومت عروق سیستمیک به دلیل ترکیبی از هر دو مورد فوق. ۸۰٪ بیماران سزارینی دچار افت فشار خون ناشی از بیهوشی نخاعی می‌شوند. کاهش خفیف فشار خون در اثر کاهش مقاومت عروق

^۲. August – Bier

سیستمیک است. درمان افت فشار خون شامل موارد زیر است: ۱- جابه‌جایی فرد به وضعیت خفیف سر به پایین به میزان ۱۰-۵ درجه، ۲- هیدراسیون (مایع درمانی) کافی بیمار قبل از بی‌حسی داخل نخاعی، ۳- استفاده از داروهای مقلد سمپاتیک مانند فنیل افرین و افدرین.

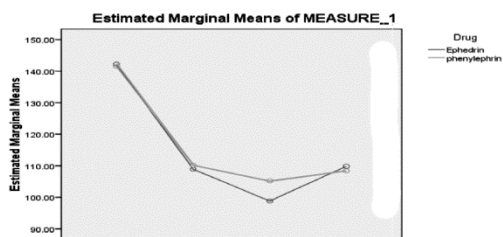
براساس مقالات متعدد داروی فنیل افرین در موارد وجود اسیدوز مادرزادی جنین مؤثرتر است اما اثر مشابهی در کنترل فشار خون دارد. (۱) داروی فنیل افرین به صورت مخلوط با دوز ۱۰ میلی‌گرم در ۲۵۰ سی سی داده می‌شود و در گروه اینوتروپ (منقبض کننده عروق) قرار می‌گیرد. غلظت این دارو ۴۰ میکروگرم در ۱ سی سی است و اگر این دارو از رگ خارج شود باعث نکروزه شدن بافت می‌شود. عوارض این دارو شامل موارد زیر است: سردرد، فوتوفوبیا (نورهراسی)، تضعیف تهویه و برادی کاردی رفلکسی (۲). داروی فنیل افرین (آگونست آلفا ادرنرژیک) برای کنترل بهتر فشار خون و کاهش عارضه‌هایی مانند تهوع و استفراغ مناسب است. این دارو به صورت کنترلی در ۲ حالت بولوس و انفیوژن داده می‌شود و برای پیشگیری و درمان افت فشار خون در بی‌حسی نخاعی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در زمان استفاده به صورت بولوس توصیه می‌شود از دوزهای متفاوت بین ۱۰۰-۲۰ میکروگرم استفاده شود. شایع‌ترین دوزی که به بیمار داده می‌شود ۱۰۰ میکروگرم است که این مقدار دوز ۱۵-۱۰٪ افت فشار خون را کنترل می‌کند (۳). از این رو برآن شدیم مطالعه‌ای با هدف بررسی اثر مقایسه‌ای بین افدرین و فنیل افرین بر تغییرات همودینامیک در بیماران بستری در مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان در سال ۱۳۹۰ انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

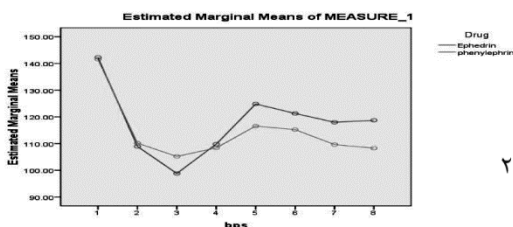
این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور (فردی که دارو را آماده کرده و فردی که عارضه را بررسی می‌کند از دوز داروی آماده شده خبر ندارند) در اتاق عمل بیمارستان دزیانی در سال ۱۳۹۰ انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، بیماران ۱۵ تا ۵۰ ساله‌ای بودند که با بی‌حسی نخاعی تحت عمل جراحی سزارین قرار

گرفتند و در وضعیت فیزیکی مناسب (ASA کلاس ۱ و ۲) قرار داشتند. افراد مورد مطالعه به روش تصادفی به دو گروه ۵۲ نفری تقسیم شدند. پس از ورود بیمار به اتاق عمل، ابتدا خصوصیات فردی بیمار شامل سن، وضعیت فیزیکی بیمار، ثبات گردید. در ابتدا فشار خون سیستول و دیاستول اندازه‌گیری و ثبت گردید. میانگین فشار خون شریانی به عنوان فشار پایه در نظر گرفته شد (توسط دستگاه زیمنس، مدل SADDAT). بیماران روی تخت اتاق عمل قرار گرفتند و پایش قلبی و عروقی و پایش فشار خون، پروپ دستگاه پالس اکسی متر بروی انگشت میانه یا نشانه بیماران قرار گرفت و تمام متغیرها اندازه‌گیری و به عنوان پایه ثبت شد. سپس با سوزن ۲۷ بی‌حسی داخل نخاعی در سطح L4-L5 در خط وسط در وضعیت نشسته صورت پذیرفت. به تمام بیماران برای ایجاد بی‌حسی لیدوکائین ۵٪ هاپیربار به داخل فضای زیر عنکبوتیه تزریق گردید و پس از قرار گرفتن بیمار در حالت درازکش تمام متغیرهای مورد نظر (فشار خون با فاصله هر ۳ دقیقه از هنگام شروع بی‌حسی نخاعی تا خروج جنین و سپس هر ۵ دقیقه تا انتهای عمل اندازه‌گیری و ثبت شد. به گروه E، ۱ میلی‌لیتر از داروی افدرین ۶ میلی‌گرم / میلی‌لیتر به صورت بولوس و به گروه P، ۱ میلی‌لیتر از داروی فنیل افرین ۱۰۰ میکروگرم / میلی‌لیتر به صورت بولوس تزریق شد. دوزهای دیگر بولوس داروها در صورت افت فشار خون بیشتر از ۲۰٪ به بیماران تزریق شد. بیماران به صورت تصادفی با اعداد مشخص انتخاب شدند که این تصادفی بودن توسط کامپیوتر دسته‌بندی شده بود و بیمارانی که دچار برادی کاردی شدند (ضربان قلب کمتر از ۶۰ عدد در دقیقه) به میزان ۵/۰ میلی‌گرم آتروپین وریدی تزریق شد. اطلاعات مورد نیاز شامل فشار خون سیستول، فشار خون دیاستول، ضربان قلب، اشباع اکسیژن شریانی، تجویز داروی اضافی، تجویز افدرین بولوس، آتروپین و همچنین عوارض فنیل افرین و افدرین توسط چک‌لیست جمع‌آوری گردید. روش نمونه‌گیری تصادفی و در دسترس انتخاب شده بود. با توجه به مطالعه اندو^۳ و همکارانش، با در نظر گرفتن افت فشار خون ۷۳٪

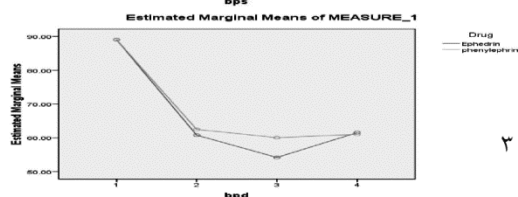
³. Endo



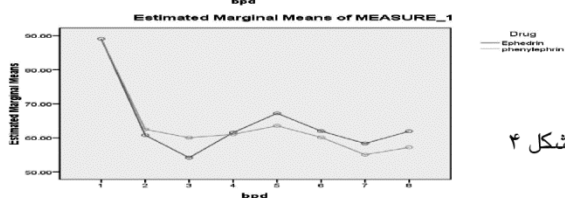
شکل ۱



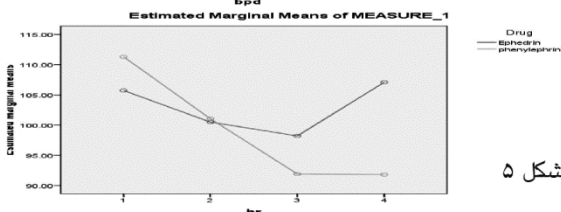
شکل ۲



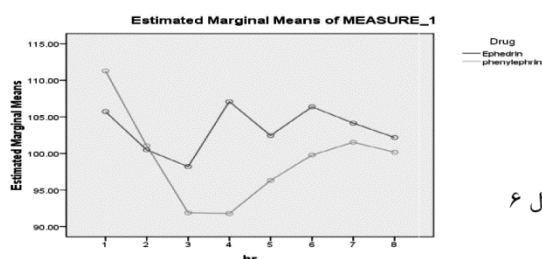
شکل ۳



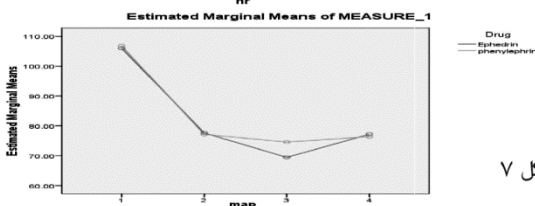
شکل ۴



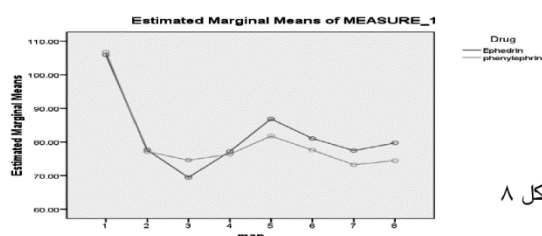
شکل ۵



شکل ۶



شکل ۷



شکل ۸

برای داروی افدرین و ۹۳٪ برای داروی فنیل افرین، در سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪ برای دسترسی به اهداف مطالعه و با به کارگیری نرم افزار تعیین حجم نمونه، حداقل ۵۲ بیمار از هر گروه و در کل ۱۰۴ بیمار با فرمول، مورد مطالعه قرار گرفتند. توصیف داده ها از طریق جداول، نمودارها و شاخص های عددی و تحلیل داده ها در مقایسه با میزان افت فشار خون در گروه از کای دو در مقایسه فشار خون تست تی و برای مقایسه همزمان در دو گروه از لجستیک رگرسیون بهره گرفتیم و مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

در این مطالعه ۱۰۴ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند که به دو گروه ۵۲ نفری تقسیم شدند. بعد از مشاهده افت فشار خون در این بیماران به گروه اول (p) داروی فنیل افرین و به گروه دوم (E) داروی افدرین تزریق شد. بیماران از نظر فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، متوسط فشار شریانی و ضربان قلب مورد بررسی قرار گرفتند و تأثیر این دو دارو در قبل از زایمان و بعد از زایمان با هم مقایسه شد. اندازه گیری افت فشار خون سیستولیک نشان می دهد که در بین دو گروه یا دو داروی تزریق شده در قبل از زایمان تفاوت معنی داری یافت نشده است ($p=0/645$) اما داروی فنیل افرین در درمان افت فشار خون سیستولیک مؤثرتر بود. (شکل ۱) در درمان افت فشار خون سیستولیک بعد از زایمان بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد است ($p=0/214$) اما داروی افدرین در درمان افت فشار خون سیستولیک قبل از زایمان در بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p=0/452$) اما داروی فنیل افرین بهتر جواب داد. (شکل ۳) در درمان افت فشار خون دیاستولیک بعد از زایمان از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p=0/690$) اما داروی افدرین مؤثرتر بود (شکل ۴). در درمان کاهش تعداد ضربان قلب قبل از زایمان هم از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p=0/238$).

اما بیماران فقط به داروی افدرین پاسخ دادند و داروی فنیل افرین در درمان کاهش ضربان قلب بی‌تأثیر بود. (شکل ۵) در درمان کاهش تعداد ضربان قلب بعد از زایمان بین دو گروه از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p=0/105$) اما بعد از زایمان هر دو دارو سبب افزایش تعداد ضربان قلب شدند که در این مورد داروی افدرین مؤثرتر بود. (شکل ۶) در درمان افت فشار متوسط شریانی قبل از زایمان بین دو گروه با دو داروی تزریق شده از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p=0/616$) اما داروی فنیل افرین مؤثرتر بود. (شکل ۷) در درمان افت فشار متوسط شریانی در بعد از زایمان از نظر آماری اختلاف معناداری یافت نشد ($p=0/421$) اما داروی افدرین مؤثرتر بود. (شکل ۸)

بحث

آنچه مسلم است به علت اینکه کاهش فشار خون چند فاکتوری است درمان نیز باید ترکیبی از چند روش باشد که در آن مایع‌درمانی و استفاده از داروی تنگ‌کننده عروقی مد نظر است و اینکه چه موقع و با چه روشی باید از داروها استفاده کرد، همیشه مورد بحث بوده است. در مطالعات مختلف زمان شروع کاهش فشار خون از حدود ۵ تا ۲۰ دقیقه بسته به نوع ماده بی‌حسی و خصوصیات فردی بیمار ذکر شده است. اما تأیید همگان به این رابطه اشاره دارد که افت فشار خون غالباً در مدت زمان ۱۵ تا ۲۰ دقیقه اول بعد از انجام بی‌حسی داخل نخاعی رخ می‌دهد. در این زمان متخصص بیهوشی باید مراقبت مضاعفی از بیمار انجام دهد. (۲، ۴ و ۵) موضوع دیگر استفاده از داروی تنگ‌کننده عروق است که در این مورد مطالعات فراوانی انجام شده است که تقریباً همه در این مورد که افدرین مناسب‌ترین دارو در زنان حامله و کسانی است که افت فشار خون در اثر دو عامل تضعیف قلبی و اتساع عروقی دارند، اتفاق نظر دارند. اما در مواردی که افت فشار خون در اثر اتساع عروقی بوده و تحریک سمپاتیک خطرناک است (پرکاری تیروئید، بیماران ایسکمیک قلبی و مواردی از این قبیل) محرک انتخابی آلفا مناسب‌ترین دارو است به عبارت دیگر در این مورد فنیل افرین مقبولیت بیشتری

دارد. (۶) این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از داروی فنیل افرین و افدرین در زمان‌های مختلف اثرات متفاوتی را برجای می‌گذارند. در مطالعه ما استفاده از داروی فنیل افرین سبب درمان افت فشار خون شده است که با مطالعات انگان (۷ و ۸)،^۴ موران (۵)^۵ و گوئرگ (۱۳) همخوانی دارد. از سوی دیگر استفاده از داروی افدرین نیز سبب بهبود افت فشار خون شده و به مرور زمان اثر درمانی این دارو بهتر از داروی فنیل افرین نشان داده شده است که این یافته با مطالعات انگان و ماگالائز (۱۱)^۶ همخوانی دارد. اثرات این دو دارو بر تعداد ضربات قلب متفاوت بوده که در این مطالعه اثر داروی افدرین بهتر از داروی فنیل افرین بوده است اما به مرور زمان فنیل افرین هم سبب افزایش تعداد ضربات قلب شده است که این یافته با مطالعه باتاراری (۱۴)^۷ و دائر (۱۷)^۸ همخوانی داشته است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان می‌دهد که در استفاده از دوز داروی فنیل افرین (۱۰۰ میکروگرم) در درمان افت فشار خون در مقایسه با دوز استفاده شده افدرین (۶ میلی‌گرم) تفاوت چندانی وجود نداشته است. پس می‌توان بیان کرد که در درمان افت فشار خون ناشی از بی‌حسی داخل نخاعی در بیماران تحت عمل جراحی سزارین می‌توان از هر دو داروی نام برده استفاده کرد اما با این فرض که استفاده از داروی افدرین در درمان کاهش تعداد ضربان قلب بهتر از داروی فنیل افرین است ولی داروی فنیل افرین هم به مرور زمان سبب افزایش تعداد ضربان قلب شده است.

4. Ngan

5. Moran

6. Magalae

7. Bhattarari

8. Dyer

REFERENCES

- Saravanan S, Kocarev M, Wilson MC, Watkins E, Columb MO, Lyons G. Equivalent dose of ephedrine and phenylephrine in the prevention of post-spinal hypotension in Caesarean section. September 24, 2005.
- 2- Author: Lin F Macke. Nurse anesthesia pocket guide. Page 92.
- 3- Prakash S, Pramanik V, Chellani H, Salhan S, Gogia AR. Maternal and neonatal effects of bolus administration of ephedrine and phenylephrine during spinal anaesthesia for caesarean delivery: a randomised study. International Journal of Obstetric Anesthesia 2010; 19: 24–300959-289X/\$ - see front matter.
- 4- Miller Ronald, Eriksson I Larss, Fleisher A. Lee, Wiener-Kronish P. Jeanin, Young L. William. Executive Publisher: Natasha Andjelkovic, pp: 1618 -1626.
- 5-Paul Morgan. The role of vasopressors in the management of hypotension induced by spinal anesthesia. Can Anesth 1994;41-404.
- 6-Vincent J. Collins. Principles of anesthesiology. 3th ed: Lea Febinger Philadelphia. 1993:1541-1545.
- 7-Moran DH, Perillo M, LaPorta RF, Bader AM, Datta S. Phenylephrine in the prevention of hypotension following spinal anesthesia for cesarean delivery. 1991; 4:301-5.
- 8-Ayorinde BT, Buczkowski P, Brown J, Shah J, Buggy DJ. Evaluation of pre-emptive intramuscular phenylephrine and ephedrine for reduction of spinal anaesthesia-induced hypotension during caesarean section. 2001; 86:372-6.
- 9-Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. 2001; 95:668-74.
- 10- Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for caesarean section. 2004;92: 469-74.
- 11-Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Prevention of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery: an effective technique using combination phenylephrine infusion and crystalloid cohydration. 2006;104:1348-9; author reply 1349.
- 12-Ngan Kee WD, Lee A, Khaw KS, Ng FF, Karmakar MK, Gin T. A randomized double-blinded comparison of phenylephrine and ephedrine infusion combinations to maintain blood pressure during spinal anesthesia for cesarean delivery: the effects on fetal acid-base status and hemodynamic control. 2008;107:1295-302.
- 13- Magalhães E, Govêia CS, de Araújo Ladeira LC, Nascimento BG, Kluthcouski SM. Ephedrine versus phenylephrine: prevention of hypotension during spinal block for cesarean section and effects on the fetus. 2009; 59(1): 11-20.
- 14- Hennebry MC, Stocks GM, Belavadi P, Barnes J, Wray S, Columb MO, Lyons G. Effect of i.v. phenylephrine or ephedrine on the ED50 of intrathecal bupivacaine with fentanyl for caesarean section. 2009; 102: 806-11. Epub 2009 May 2.
- 15- George RB, McKeen D, Columb MO, Habib AS. Up-down determination of the 90% effective dose of phenylephrine for the treatment of spinal anesthesia-induced hypotension in parturients undergoing cesarean delivery. 2010;110:154-8. Epub 2009 Nov 12.
- 16- Bhattarai B, Bhat SY, Upadya M. Comparison of bolus phenylephrine, ephedrine and mephentermine for maintenance of arterial pressure during spinal anesthesia in cesarean section. 2010; 49: 23-8.
- 17-Adigun TA, Amanor-Boadu SD, Soyannwo OA. Comparison of intravenous ephedrine with phenylephrine for the maintenance of arterial blood pressure during elective caesarean section under spinal anaesthesia. 2010; 39:13-20.
- 18- Edno Magalhães, Catia Sousa Govêia, Luís Cláudio de Araújo Ladeira, Bruno Góis Nascimento and Sérgio Murilo Cavalcante Kluthcouski. Ephedrine versus Phenylephrine Prevention of Hypotension during Spinal Block for Cesarean Section and Effects on the Fetus. Available online 18 March 2010.
- 19-Dyer RA, Reed AR, Van Dyk D, Arcache MJ, Lombard CY, Greenwood J, James MF. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. 2010 May;112(5):1287-8; author reply 1288-94.
- 20- das Neves JF, Monteiro GA, de Almeida JR, Sant'Anna RS, Bonin HB, Macedo CF. Phenylephrine for blood pressure control in elective cesarean section: therapeutic versus prophylactic doses. 2010 Jul-Aug;60(4):391-8